

XP-002252714

AN - 1990-135663 [18]

A - [001] 014 028 034 04- 147 198 200 231 239 240 27& 31- 336 525 532 536
645 688 720

AP - JP19880233564 19880920

CPY - ZERI

DC - A96 B07

DR - 0116-U 0137-U 0245-U 0300-U 1017-U 1156-U 1279-U 1529-U 1832-U 1875-U
1894-U

FS - CPI

IC - A61K9/08 ; A61K31/14 ; A61K47/12

KS - 0013 0231 1279 1588 1590 1604 1999 2002 2014 2572 2766

MC - A10-E08B A12-V01 B04-C02E B09-B B10-A22 B12-L04 B12-M07

M1 - [01] J0 J011 J1 J111 J321 K0 K4 K421 M423 M431 M630 M782 M903 M904
M910 P922 R023 V0 V731; R15991-M; 1327-U 0502-U

M2 - [02] G031 G032 G033 G038 G039 G060 G820 H4 H401 H461 H8 J0 J011 J1
J151 J5 J561 M210 M211 M240 M283 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541
M782 M903 M904 M910 P922 R023 V0 V796; 06384; R01279-M; 1327-U 0502-U
- [03] G010 G100 H1 H181 K0 L7 L722 M210 M211 M220 M222 M223 M224 M225
M231 M232 M233 M273 M283 M311 M321 M342 M373 M391 M414 M431 M510 M520
M531 M540 M640 M782 M903 M904 M910 P922 R023; R03054-M; 1327-U 0502-U
- [04] G010 G013 G100 H1 H181 H5 H541 H581 H8 K0 L7 L722 M210 M211 M220
M222 M233 M240 M273 M281 M282 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M373 M383
M391 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M640 M782 M903 M904 M910 P922
R023; R03361-M; 1327-U 0502-U

M6 - [05] M903 P922 R023 R315; 1327-U 0502-U

PA - (ZERI) ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

PN - JP2083318 A 19900323 DW199018 000pp

PR - JP19880233564 19880920

XA - C1990-059630

XIC - A61K-009/08 ; A61K-031/14 ; A61K-047/12

AB - J02083318 Stable preps. comprise quat. ammonium salts, Na chondroitin sulphate (I), and glycyrrhetic acid (II) or its salts.

- Pref. the respective concns. of (I) and (II) or its salts is 0.05-0.5 w/v% and 0.01-0.5 w/v%. To the preps. can be added 0.01-0.5 w/v% polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene fatty acid esters, and/or polyoxyethylene polyoxypropylene ethers. The quat. ammonium salts are 0.001-0.02 w/v benzalkonium chloride (III) or benzethonium chloride. The eye lotions may contain alcohols, (e.g. EtOH, propylene glycol), inorganic salts (e.g. boric acid, borax, Na hydrogen phosphate), amino acids (e.g. glutamic acid, Mg asparaginate), or vitamins (e.g. flavin adenine dinucleotide).

- USE/ADVANTAGE - The preps. are useful as stable eye lotions which do not form white turbidity or pptn. (5pp Dwg.No.0/0)

CN - R15991-M R01279-M R03054-M R03361-M

DRL - 1327-U 0502-U

IW - STABILISED PREPARATION EYE LOTION COMPRIZE QUATERNARY AMMONIUM SALT
SODIUM CHONDROITIN SULPHATE GLYCRRHETIC ACID

IKW - STABILISED PREPARATION EYE LOTION COMPRIZE QUATERNARY AMMONIUM SALT
SODIUM CHONDROITIN SULPHATE GLYCRRHETIC ACID

NC - 001

OPD - 1988-09-20

ORD - 1990-03-23

PAW - (ZERI) ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

RRL - 06384

TI - Stable preparations for e.g. eye lotions - comprise quat. ammonium salts, sodium chondroitin sulphate, and glycyrrhetic acid

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-083318

(43)Date of publication of application : 23.03.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/14
A61K 9/08
A61K 31/725
// A61K 47/12
(A61K 31/14
A61K 31:19
A61K 31:725)

(21)Application number : 63-233564

(71)Applicant : ZERIA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.09.1988

(72)Inventor : FUKAHORI KATSUHIRO

HARA ERI

TAKAHASHI HIROAKI

(54) STABLE EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a stable eye drop without clouding or precipitating by blending glycyrrhetic acid or salt thereof in an eye drop containing quaternary ammonium salts blended with sodium chondroitin sulfate.

CONSTITUTION: Sodium chondroitin sulfate is dissolved in purified water and glycyrrhetic acid or a salt thereof is dissolved therein. Quaternary ammonium salts, such as benzalkonium chloride or benzethonium chloride, are added thereto to afford the objective substance. The amounts of the blended ingredients are 0.01-0.5wt.%./vol.% glycyrrhetic acid, 0.001-0.02wt.%/vol.% quaternary ammonium salts and 0.05-0.5wt.%/vol.% sodium chondroitin sulfate. One or two or more selected from polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan ester of a fatty acid and polyoxyethylene ester of a fatty acid and polyoxyethylene polyoxypropylene ether may be used in place of the glycyrrhetic acid or salt thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-83318

⑫ Int.Cl.⁵
 A 61 K 31/14
 8/08
 31/725
 // A 61 K 47/12
 (A 61 K 31/14
 31/18
 31/725)

識別記号 ABL
 厅内整理番号 7330-4C
 V 7417-4C
 7431-4C
 G 7417-4C
 7330-4C
 7431-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)3月23日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全5頁)

⑭ 発明の名称 安定な点眼剤

⑮ 特願 昭63-233564

⑯ 出願 昭63(1988)9月20日

⑰ 発明者 深堀 勝博 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑰ 発明者 原 繁里 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑰ 発明者 高橋 洋明 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

⑰ 出願人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番11号

明細書

1. 発明の名称

安定な点眼剤

2. 総説請求の範囲

(1) 第4級アンモニウム堿基及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とする点眼剤。

(2) グリチルリチン酸またはその塩を0.01~0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)記載の点眼剤。

(3) 第4級アンモニウム堿基及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤において、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を配合することを特徴とする点眼剤。

(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた1種または2種以上を0.01~0.5w/v%の割合で配合する請求項(3)記載の点眼剤。

(5) 第4級アンモニウム堿基が硬化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである請求項(1)または請求項(3)記載の点眼剤。

(6) 第4級アンモニウム堿基を0.01~0.3w/v%、コンドロイチン硫酸ナトリウムを0.05~0.5w/v%の割合で配合する請求項(1)又は請求項(3)記載の点眼剤。

3. 発明の詳細な説明

【生活上の利用分野】

本発明は塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム堿基及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点眼剤に関するものである。

特開平2-83318 (2)

生じない安定な点燃剤に適するものである。

【従来技術及び発明が解決しようとする問題点】

直頭剤は無極性の油で製造されるが、直頭剤が供入後には生じる二次燃焼の持続性を考慮して防回剤が配合されている。直頭剤に配合される防回剤としてはパラオキシ安息香酸アルキルエスチル、いわゆるパラベン類を初めとしてクロロブタノール、タルコーン等タルタルヘキシジン、また硬化ベンザルコニウム、硬化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム化合物などがある。特に硬化ベンザルコニウム、硬化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム直頭は広い抗燃スペクトルを持ち安全性も高いために多くの点燃剤に使用されている。

一方、コンドロイチン硫酸ナトリウムは強烈の軟化剤、即ち、油溶性などの潤滑剤中の供給成分とする強烈ムコ多糖類であり体細胞を強固にすると同時に、細胞に付ける個々の細胞の新陳代謝を促進する成分であり、各種コラーゲン組織の安定化、組織強化、肉膜剥離防止、膜の各組織の機能保持を目的として点燃剤に配合されている。

しかし、またグリチルリチン酸またはその他の化物にポリオキシエチレン硬化セマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エスチル、ポリオキシエチレンポリオキシプロビレンステルの中から選ばれた1種または2種以上を合計0.01~0.8W/V%、好ましくは0.06~0.35W/V%を配合することによっても白濁や沈澱の生じない安定な点燃剤を得ることに成功した。

すなわち本発明は硬化ベンザルコニウム、硬化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム直頭とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合にも白濁や沈澱を防止し安定な点燃剤を提供するものである。

本発明において使用されるグリチルリチン酸またはその他の化物としては、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等がある。また、ポリオキシエチレン硬化セマシ油としては、ニッコールHCO-40(日光ケミカルズ社製)、ニッコールHCO-50

しかしながら、第4級アンモニウム直頭とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合、陰イオン反応により白濁や沈澱の生成が認められる。このため両者の配合を避けた純万能油がなされてきたが、効率や価格などを考慮した場合この第4級アンモニウム直頭とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合する点燃剤が望まれていた。

本発明は既に第4級アンモニウム直頭とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合にも白濁や沈澱を防止し安定な点燃剤を提供することを目的とする。

【問題を解決するための手段】

本発明をさは、前述の目的を達成する手段について既報特許を査定した結果、硬化ベンザルコニウム、硬化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム直頭とコンドロイチン硫酸ナトリウムを共に配合した場合においても、グリチルリチン酸またはその他の化物0.01~0.5W/V%、好ましくは0.05~0.25W/V%を配合することにより白濁や沈澱の生じない安定な点燃剤を得ることに成

0(日光ケミカルズ社製)、ニッコールHCO-60(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エスチルとしては、ニッコールTO-10M(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレン脂肪酸エスチルとしては、ニッコールMYS-40(日光ケミカルズ社製)等、ポリオキシエチレンポリオキシプロビレンエーテルとしては、アルロニックP-80(旭電化工業製)等が挙げられる。

本発明の安定な点燃剤は、例えばコンドロイチン硫酸ナトリウムを脱脂水に溶解し、これにグリチルリチン酸あるいはその他の、ポリオキシエチレン硬化セマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エスチル、ポリオキシエチレンポリオキシプロビレンエーテルを溶解した後、硬化ベンザルコニウム、硬化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム直頭を添加することによって得られる。

このようにして得られた安定な点燃剤は第4級アンモニウム直頭の添加量はも、また強烈的にも

特開平2-83318 (3)

白濁や沈殿は起こらず安定である。

本発明の安定な点眼剤には、必要に応じてエタノール、プロピレングリコール等のアルコール類、ほう砂、ほう粉、リン酸水素ナトリウム等の無機塩類、グルタミン酸、アスパラギン酸マグネシウムなどのアミノ酸類、フラビンアデニンジヌクレオチド等のピクチン類等も添加することができる。

本発明を詳細に説明するために以下実施例を示すが、本発明はこれによって限定されるものではない。

〔実施例1〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム100mgを精製水に溶解しこれにグリチルリチン酸二カリウム250mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加した。これにアミノエチルスルホン酸500mg、ホウ酸1.0gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。この水溶液を精製水で全量100mlとし、0.23μmメンプランフィルターでろ過後、算術的に10ml点眼用器に充填し、瓶詰して点眼剤とした。

1mlを添加した後これはフラビンアデニンジヌクレオチド20mg、ホウ酸1.0gを溶解し、精製水で全量100mlとし、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔実施例2〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム200mgを精製水に溶解しこれにグリチルリチン酸モノアンモニウム100mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加した後これにエデト酸ナトリウム5mg、ホウ酸1.0gを溶解し、精製水で全量100mlとし、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔実施例3〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム200mgを精製水に溶解しこれにアルロニックFBB 100mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加し、これにエデト酸ナトリウム5mg、ホウ酸1.0gを溶解し、精製水で全量100mlとし、ホウ

〔実施例4〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム100mgを精製水に溶解しこれにニッコールHCO 80 100mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加した。これにメチル硫酸ナオスチグミン250mg、ホウ酸1.0gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔実施例5〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム100mgを精製水に溶解しこれにニッフルトロ 1.0M 100mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加した。これにフラビンアデニンジヌクレオチド20mg、ホウ酸1.0gを溶解し、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔実施例6〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム200mgを精製水に溶解しこれにニッコールMYS 40 100mgを溶解した後、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0

mlを適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔比較例〕

コンドロイチン硫酸ナトリウム200mgを精製水に溶解し、塩化ベンザルコニウム1.0%水溶液0.1mlを添加した後これにアミノエチルスルホン酸500mg、ホウ酸1.0gを溶解し、精製水で全量100mlとし、ホウ砂の適量を加えpH7.0に調整した。以下、実施例1と同様に操作して点眼剤とした。

〔作用〕

1) 各実施例において、メンプランフィルターでろ過する前の水溶液の外観を経時した結果を表1に示す。

表1

| 実施例 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 比較例 |
|-----|---|---|---|---|---|---|-----|
| 外観 | - | - | - | - | - | - | + |

特開平2-83318 (5)

7. 納正の内容

(1) 明細書類の特許請求の範囲を別紙のとおり納正します。

(2) 明細書類 7 頁第 8 ~ 7 行、同第 8 頁第 13 ~ 14 行および同第 9 頁第 1 ~ 2 行の「ラビンアデニンジヌクレオチド」をそれぞれ「ラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム」に修正します。

(3) 同第 6 頁第 6 行の「250mM」を「5mM」に修正します。

(4) 同第 9 頁第 4 行、同第 9 頁第 12 行、同第 10 頁第 1 行および同第 10 頁第 8 行の「製剤」をそれぞれ「調剤」に修正します。

(5) 同第 13 頁第 3 行の「製造直後」を「成分混合直後」に修正します。

別紙

2. 特許請求の範囲

(1) 第 4 項アンモニウム塩及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点隙剤において、グリチルリチン酸またはその塩を配合することを特徴とする点隙剤。

(2) グリチルリチン酸またはその塩を 0.01 ~ 0.5w/v% の割合で配合する請求項 (1) 要素の点隙剤。

(3) 第 4 項アンモニウム塩及びコンドロイチン硫酸ナトリウムを配合する点隙剤において、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エスチル、ポリオキシエチレン脂肪酸エスチルまたはポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた 1 種または 2 種以上を配合することを特徴とする点隙剤。

(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エスチル、ポリオキシエチレン脂肪酸エスチルまたはポリオキシエ

チレンポリオキシプロピレンエーテルの中から選ばれた 1 種または 2 種以上を 0.01 ~ 0.5w/v% の割合で配合する請求項 (3) 要素の点隙剤。

(5) 第 4 項アンモニウム塩が硬化ベンザルコニウムまたは硬化ベンゼトニウムである請求項 (1) または請求項 (3) 要素の点隙剤。

(6) 第 4 項アンモニウム塩を 0.001 ~ 0.02w/v%、コンドロイチン硫酸ナトリウムを 0.05 ~ 0.5w/v% の割合で配合する請求項 (1) または請求項 (3) 要素の点隙剤。